

Болезнь Гоше у детей

А.А.Басистова, А.А.Баранов, Б.С.Каганов, О.В.Буканович

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В обзоре приводятся данные отечественных и зарубежных авторов о болезни Гоше у детей. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики болезни Гоше. Представлены современные сведения по патогенетическому лечению болезни Гоше – ферментной заместительной терапии.

Ключевые слова: болезнь Гоше, этиология, патогенез, клиника, терапия

Gaucher's disease in children

A.A.Basistova, A.A.Baranov, B.S.Kaganov, O.B.Bukanovich

Scientific Centre for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The review contains data of domestic and foreign authors concerning Gaucher's disease in children. The questions of etiology, pathogenesis and diagnostics of Gaucher's disease have been examined. The modern data relative to pathogenetic treatment of Gaucher's disease with the help of replacement enzymotherapy have been presented.

Key words: Gaucher's disease, etiology, pathogenesis, clinical picture, therapy

Болезнь Гоше является наиболее распространенной среди редких лизосомных болезней накопления [1]. Болезнь Гоше – генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента β -D-глюкозидазы и характеризующееся накоплением клеток Гоше в костном мозге, печени, селезенке, головном мозге и других органах.

Впервые описание болезни Гоше опубликовано P.Gaucher в 1882 г. В 1934 Aghion установил, что при болезни Гоше происходит накопление глюкоцереброзида в селезенке и костном мозге.

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше [2]. Первый тип – неврологический. При 2 и 3 типах болезни Гоше в патологический процесс вовлекается нервная система: 2-й тип – инфантильный или острый нейронпатический, 3-й тип – подострый нейронпатический.

В 1950-х годах стало известно, что 1 тип болезни Гоше наиболее часто встречается в еврейской популяции, особенно среди евреев ашкенази. Частота 1-го типа в европейских странах составляет 1 : 40 000. 2-й тип БГ встречается во всех популяциях с частотой 1 : 100 000, частота 3-го типа 1 : 50 000 [6]. Заболевание одинаково часто встречается у лиц обоего пола.

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген β -D-глюкозидазы картирован на длинном плече хромосомы 1q21, имеет размер 7,5 кб и состоит из 11 экзонов и 10 интронов [7]. В настоящее время описано более 100 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента (уменьшению его стабильности, снижению активности), ко-

торые связаны с широким полиморфизмом клинических симптомов болезни Гоше [8].

Частота специфических мутантных аллелей варьирует в разных популяциях. Наиболее частые мутации N370S, L444P, 84-85insG и IVS2+1G→A составляют более 96% мутантных аллелей у больных евреев ашкенази и менее 75% мутантных аллелей у больных других национальностей [9]. В Японии среди больных с болезнью Гоше не выявлено мутаций N370S и с.84-85ins G, а наиболее частыми являются мутации L444P и F213I [10]. В португальской популяции больных мутация N370S составляет 63% мутантных аллелей, часто встречаются 2 редкие мутации – G377S и N396T [11]. В Швеции часто встречается 3 тип болезни Гоше, больные являются гомозиготами по точковой мутации L444P [12]. Среди российских больных с болезнью Гоше наиболее часто встречаются типичные мутации: N370S, L444P [13].

Несмотря на то, что длительность изучения болезни Гоше составляет более века, в течение которого проведены различные клинические, биохимические, генетические исследования, все еще мало известно о патофизиологии этой болезни. Метаболическим дефектом является дефицит лизосомного фермента β -D-глюкозидазы [14], которая участвует в расщеплении сложного липида – глюкоцереброзида, находящегося в мембранах эритроцитов и лейкоцитов. В процессе естественной смерти этих форменных элементов крови цереброзиды поглощаются и расщепляются клетками ретикулоэндотелиальной системы. В результате недостаточной активности лизосомной β -D-глюкозидазы не происходит полного расщепления гликоцереброзидов и они накапливаются в макрофагах и моноцитах. Эти «нагруженные» липидами клетки и называются клетками Гоше, которые являются патологическим субстратом болезни [15]. Болезнь Гоше – по существу, патология макрофагов, которая поражает все органы, где они присутствуют в большом количестве.

Для корреспонденции:

Басистова Анна Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник гепатологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (095) 935-6238

Статья поступила 28.06.2004 г., принята к печати 03.11.2004 г.

Основным органом, вовлеченным в патологический процесс, является селезенка, так как наибольшее количество клеток крови разрушаются в ней. В результате накопления клеток Гоше происходит постепенное замещение ими нормальных клеток паренхимы селезенки, приводя к недостаточному кровоснабжению и развитию инфаркта селезенки. Впоследствии некротические очаги замещаются соединительной тканью.

Накопление глюкоцереброзидов в макрофагах приводит к вторичным изменениям функций макрофагов и снижению их иммунологической активности. Одной из наиболее важных функций моноцитов и макрофагов является продукция цитокинов (ФНО, ИЛ-1 α и β и др.). Цитокины, выделяемые мононуклеарными фагоцитами в ответ на различные стимулы, действуют как регулирующие белки, управляющие иммунными реакциями, воспалительными процессами, метаболизмом в костях и гемопоэзом. В частности, ИЛ-1 связан с выделением коллагеназы и разрушением хряща, он потенцирует также действие других цитокинов, влияющих на костную резорбцию. С другой стороны, учитывая факт, что моноциты и макрофаги являются предшественниками остеокластов, нарушение их функции может быть связано с изменением процессов костного ремоделирования и снижением минеральной плотности костной ткани.

Прогрессирующая инфильтрация клетками Гоше костного мозга может приводить к сужению сосудов или их тромбозу, что вызывает остеонекроз [16].

В ранее проводимых исследованиях установлено, что у больных с болезнью Гоше вследствие возможного нарушения процесса активации витамина D в печени (25-гидроксилирование) снижена абсорбция кальция в кишечнике [17].

Поражение печени при болезни Гоше обусловлено патологическим накоплением глюкоцереброзида в печеночных синусоидах и вероятно, вызывает недостаточное кровоснабжение ткани печени с развитием ишемических очагов некроза с дальнейшим переходом в фиброз [18]. Известна роль цитокинов в формировании фиброза печени. Вероятно цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), продуцируемые поврежденными макрофагами, вызывают повреждение гепатоцитов и способствуют фиброгенезу.

Некоторые авторы описывают формирование портальной гипертензии при болезни Гоше. Однако механизм ее сложен. Частично она связана с инфильтрацией портальных зон печени клетками накопления.

Патогенез повреждения ЦНС при нейронопатических типах болезни Гоше недостаточно изучен. Глюкоцереброзид, возможно, оказывает токсическое действие на нейроны, вызывая их деструкцию, при этом накопления его в нейронах не происходит.

Клинические проявления болезни Гоше полиморфны, что связано с поражением различных органов и систем. Однако четкой корреляции между генотипом, величиной ферментативной активности β -D-глюкозидазы и клиническим течением болезни Гоше до настоящего времени не установлено (табл. 1).

В настоящее время выделяют 3 типа болезни Гоше. 1-й тип характеризуется отсутствием неврологической патологии. 2-й тип – инфантильный или острый нейронопатический. 3-й тип – подострый нейронопатический. Некоторые

Таблица 1. Соотношение частых мутаций гена β -D-глюкозидазы с клиническими проявлениями болезни Гоше [8]

Мутация	N370S	L444P	84gg	IVS2(+1)
Тип мутации	Замена аминокислоты аспарагина на серин	Замена аминокислоты лейцина на пролин	Вставка глицина в 84 нуклеотиде	Сплайсинговая мутация
Ассоциация с типом болезни Гоше	1	1,2,3	1,3	1,3
Течение	Легкое или среднетяжелое	Тяжелое	Тяжелое	Тяжелое

исследователи различают 2 варианта 3-го типа болезни Гоше. Тип 3а характеризуется поздним началом с тяжелым, быстро прогрессирующим поражением ЦНС без висцеральных проявлений. Тип 3б характеризуется ранним началом заболевания с поражением паренхиматозных органов и медленно прогрессирующим поражением ЦНС [19].

Клинические проявления 1 типа болезни Гоше разнообразны. Возраст манифестации заболевания до 60 лет. Течение 1-го типа хроническое. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов, панцитопенией и патологией трубчатых костей скелета. Основными клиническими симптомами являются: гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, костные боли («костные кризы»), асептический некроз головок бедренных костей, патологические переломы [20]. У детей отмечается отставание в физическом и половом развитии. Характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов, в области коленных и локтевых суставов. Увеличение селезенки, обычно в 6–12 раз, является постоянным и наиболее ранним признаком болезни Гоше, при пальпации селезенка имеет плотную консистенцию. Печень увеличивается позже и меньше, чем селезенка, в среднем в 2–4 раза и также имеет плотную консистенцию.

При прогрессировании болезни Гоше может развиваться портальная гипертензия, асцит и цирроз печени [21, 22].

У большинства больных появляются хронические боли в костях. При прогрессировании болезни могут наблюдаться патологические переломы, деформация головки бедренной кости, укорочение нижней конечности и нарушение походки. Характерны «костные кризы», сопровождающиеся мучительными болями в костях, гиперемией в области суставов, лихорадкой, лейкоцитозом. Продолжительность кризов составляет от 12–36 часов до 5–15 дней. У 15–40% больных они наблюдаются после перенесенной вирусной и других рекуррентных инфекций. Кризы могут быть обусловлены инфарктами в трубчатых костях (часто в дистальных отделах бедренных, проксимальных отделах большеберцовых и плечевых костей). На высоте криза отмечают ускорение СОЭ и лейкоцитоз. Клиническая картина «костного криза» при болезни Гоше подобна картине остеомиелита.

В тяжелых случаях болезни Гоше наблюдаются разрушения тел позвонков с последующим компрессионным переломом и образованием углового горба.

У пациентов с типом 1 болезни Гоше описаны также признаки поражения почек, легких, сердца и кожи [23–25].

Впервые С.Л.Русса в 1921 г. опубликовал наблюдение болезни Гоше 2-го типа у ребенка 11 месяцев. Автор описал

-аличие спленомегалии в сочетании с неврологической патологией. С.Oberling и P.Worinder в 1927 описали заболевание у 4 sibсов. В головном мозге они обнаружили большое количество вакуолизированных клеток. Термин «злокачественная форма» был предложен С.De Lange в 1940 г. [26].

Основные симптомы заболевания при 2-м типе возникают в первые 6 месяцев жизни. Клинический симптомокомплекс включает признаки поражения нервной системы и внутренних органов. На ранних стадиях заболевания отмечается мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной для 2-го типа болезни Гоше ретракцией шеи, сгибанием конечностей, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия [27]. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательных центров головного мозга. Тонико-клонические судорожные приступы, как правило, возникают в поздних стадиях болезни и они резистентны к назначаемой антиконвульсантной терапии. Течение заболевания быстро прогрессирующее с летальным исходом на 2–4 году жизни.

Первый случай клинических проявлений, характерных для болезни Гоше 3-го типа, описан F.A.Evans в 1916 г. В последующие годы подобные случаи описаны A.F.Maloney и J.N.Cummings (1960 г.). Главной особенностью клинических проявлений 3-го типа является то, что клинические признаки поражения паренхиматозных органов (спленомегалия, гепатомегалия) значительно опережают неврологические проявления. Неврологические симптомы возникают, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже. Характерным симптомом является парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом, который длительное время может быть единственным неврологическим проявлением. Могут быть миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги. Постепенно прогрессирует экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм [28, 29]. Интеллектуальные нарушения варьируют от незначительных нарушений до тяжелой деменции. Возможно развитие мозжечковых нарушений, а также расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает при тяжелых поражениях легких и печени. Продолжительность жизни больных при 3 типе болезни Гоше составляет в среднем 12–17 лет, но были описаны случаи выживания до 30–40 лет [28].

Определить тяжесть патологических проявлений болезни Гоше можно с помощью индекса расчета степени тяжести, предложенного Zimran, который рассчитывается с учетом возраста проявления заболевания, степени увеличения паренхиматозных органов, неврологических нарушений, гематологических показателей, тяжести поражения костей и функции печени [30]. Согласно этому индексу выделяют 3 степени тяжести болезни Гоше: **легкая** – 0–10 баллов, **средняя** – 11–25 баллов и **тяжелая** – > 26 баллов (табл. 2).

До недавнего времени обнаружение клеток Гоше в пунктате костного мозга, печени и селезенки было единствен-

Таблица 2. Индекс степени тяжести болезни Гоше по A.Zimran [55]

Признак	Выраженность	Баллы
Возраст начала болезни	> 50	0
	26–50	1
	11–25	2
	6–10	3
	1–5	4
Цитопения	< 1	6
	Без спленэктомии	1
	После спленэктомии	
	Лейкопения	1
	Анемия	1
Спленомегалия	Тромбоцитопения	1
	Нет	0
	Легкая ¹	1
	Средняя ²	2
	Тяжелая ³	3
Гепатомегалия	Нет	0
	Легкая ¹	1
	Средняя ²	2
	Тяжелая ³	3
Трансаминазы	Нормальные	0
	Слегка повышены	1
	Значительно повышены	2
		4
Клинические признаки патологии печени		
Патология ЦНС		20
Патология др. органов (почки, легкие, сердце)		4
Костная патология		
Объективные	Нет симптомов/признаков	0
	Рентген и КТ признаки	1
Субъективные	Без боли	0
	Умеренная случайная боль	2
	Хронический болевой синдром, не купируемый анальгетиками	3
Переломы	Патологические	4
	Посттравматические	1
	Неспособность к передвижению	2
	Асептический некроз	5

¹легкая – печень, селезенка пальпируется выше пупка, ²средняя – печень, селезенка пальпируется на уровне пупка, ³тяжелая – печень, селезенка пальпируется ниже пупка.

ным методом, подтверждающим болезнь Гоше. В 1994 г. первая Европейская Рабочая группа по изучению болезни Гоше (Италия) установила, что биохимическим критерием точного диагноза болезни Гоше является снижение активности фермента β-D-глюкозидазы менее 30% от нормы [31]. Уровень β-D-глюкозидазы определяется в лейкоцитах (*in vitro*) или в культуре фибробластов (*in vivo*) [32, 33]. Биохимическое определение активности β-D-глюкозидазы проводится с использованием субстрата – радиоактивно меченого глюкоцереброзида или искусственного субстрата 4-метилумбеллиферил-β-глюкопиранозида.

В настоящее время диагностика болезни Гоше складывается из ряда последовательных этапов: 1) обнаружение характерных клинических признаков заболевания; 2) определение уровня хитотриазидазы в сыворотке; 3) измерение активности β-D-глюкозидазы в лейкоцитах; 4) молекулярно-генетический анализ (табл. 3).

Хитотриазидаза – специфический фермент, синтезируемый макрофагами. Активность хитотриазидазы определяется с помощью метода флуориметрической детекции гидролиза 4-метилумбеллиферил-хитотриазида и повышена более чем в 100 раз от нормы у большинства больных [34].

У большинства больных отмечаются тромбоцитопения, лейкопения и анемия. В исследовании, проведенном

Таблица 3. Диагностика болезни Гоше [35]

Основные симптомы	Биохимические маркеры, предполагающие наличие заболевания	Специфические исследования, подтверждающие диагноз	Определение характерных мутаций
Боли в костях Астенический синдром Задержка физического и полового развития Гепатомегалия Спленомегалия Тромбоцитопения Анемия Патология костей (колбочки Эрленмейера на рентгенограмме)	→ Повышение уровня хитотриазидазы в сыворотке крови	→ Понижение уровня β -D-глюкозидазы в лейкоцитах крови	→ Скрининг ДНК на частые мутации

Niederer C., у 30%–50% больных с БГ уровни сывороточных аминотрансфераз повышались лишь до 2 норм, только у некоторых пациентов активность АЛТ, АСТ повышалась до 7 норм [35]. При болезни Гоше характерно повышение ангиотензин-конвертирующего фермента, лизоцима, кислой фосфатазы и ферритина в сыворотке крови [36, 37].

При ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии печени и селезенки определяются очаги, как с повышенной, так и с пониженной интенсивностью сигнала. Эти очаги являются зонами ишемии и фиброза из-за повышенной инфильтрации клетками Гоше [38]. Нейрорадиологические исследования не выявляют специфичных изменений. У больных с нейропатическими типами болезни Гоше изменения, выявляемые при электроэнцефалографии, неспецифичны.

Одним из важных диагностических методов является рентгенография трубчатых костей, которая при болезни Гоше показывает истончение надкостницы, эндостальную зубчатость, и пониженную трабекулярность костной ткани [39]. Дистальные метафизы бедра вздуваются в виде булавы или колбы, которые также известны в литературе как колбочки Эрленмейера [40]. Деформация Эрленмейера не является патогномичным признаком болезни Гоше и может наблюдаться при ряде других заболеваний костей (краниометафизарной дисплазии, остеопетрозе, и некоторых гемоглобинопатиях) [41]. У детей отмечено продольное расслоение коркового вещества и линейные костные периостальные отложения на поверхности диафизов трубчатых костей. Тяжесть поражения трубчатых костей различная – от наличия классических деформаций метафизов трубчатых костей до тяжелых патологических переломов, очагов литической деструкции и асептических некрозов головок бедренных костей.

Развитие диагностических исследований и появление возможности измерять костную массу количественно в различных отделах скелета позволили более четко определять степень остеопении. Денситометрия является более чувствительным методом для детекции сниженной минеральной плотности костной ткани [42, 43]. Костная денситометрия при болезни Гоше актуальна как для ранней диагностики системной остеопении, так и для мониторинга эффективности лечения.

В исследованиях было установлено, что существенная часть больных имеет костную плотность на 1 или более стандартных отклонений меньше, чем возрастные и половые нормы, вследствие этого у больных с болезнью Гоше выше риск патологических переломов [44, 45].

Патоморфологическим субстратом заболевания является обнаружение специфических клеток Гоше в биоптатах костного мозга, печени, легких, лимфатических узлов, которые хорошо различаются при окраске гематоксилин-эозином. Клетки Гоше диаметром 70–80 мкм имеют овальную или полигональную форму. Цитоплазма этих клеток бледная, слабозозинофильная, с характерным видом «сморщенной папирусной бумаги» [46]. Клетки обычно содержат два или несколько ядер, смещенных к периферии. При электронно-микроскопическом исследовании в лизосомах этих клеток определяется накапливающийся глюкоцереброзид, образующий длинные трубочки (20–40 нм).

Гистологическая картина структур нервной системы характеризуется дегенеративными изменениями в тельцах Ниссля, потерей паренхимы в глубоких слоях коры, таламусе, базальных ядрах и в мозжечке. При световой микроскопии обнаруживается небольшое количество клеток Гоше вокруг кровеносных сосудов. Ганглиоциты отечны и деформированы. Внутриклеточные отложения липидов отсутствуют в отличие от других болезней накопления. В нейронах не определяется отложение глюкоцереброзида [47].

Молекулярно-генетический анализ ДНК – точный метод диагностики болезни, а также гетерозиготных носителей мутаций в гене β -D-глюкозидазы. Выявление гетерозигот наиболее актуально для проведения пренатальной диагностики и генетического консультирования. Скрининг на наиболее частые мутации N370S, L444P, c.84-85ins G, IVS2+1G→A является наиболее доступным и распространенным методом молекулярно-генетического анализа.

Впервые в 1974 г. R.O.Brady применил в качестве терапии экстракт плацентарной β -D-глюкозидазы и отметил постепенное улучшение состояния 2 больных [48]. В последующих исследованиях было установлено, что внутривенные инфузии нативной плацентарной β -D-глюкозидазы снижали концентрацию глюкоцереброзида в печени и крови, но клиническая эффективность данной терапии была ограничена [49, 50]. Специфичное воздействие β -D-глюкозидазы на клетки-мишени (макрофаги) было получено после модифицирования фермента с присоединением к нему маннозо-карбогидратных остатков, названного альглюцеразой.

N.W.Бартон et al. установил, что при парентеральном введении альглюцеразы в дозе 60 ед/кг каждые 2 недели размер печени сокращается на 15–20% в течение первых 6 месяцев лечения и более чем на 25% после 12 месяцев лечения [51]. В последующем установлено, что эффект от заместительной терапии отмечается и на более низкой дозе фермента 15–40 ед/кг с введением каждые 2 недели [52,

53]. Однако при таких дозах у больных с тяжелой костной патологией не выявлялось положительной динамики со стороны изменений костной ткани [54].

В 1994 г. фирмой Genzyme разработан новый препарат Церезим (имиглуцераза), который является аналогом β -D-глюкозидазы и производится с помощью ДНК-рекомбинантной технологии. Олигосахаридные цепи β -глюкоцереброзидазы оканчиваются остатками маннозы, которые специфически распознаются карбогидратными рецепторами на макрофагах.

Согласно имеющимся к настоящему времени данным у 10–15% больных, получавших ферментную терапию после 3–12 месяцев от начала терапии выявляются антитела IgG к вводимому ферменту [55]. У 50% больных с наличием антител к ферменту отмечались реакции гиперчувствительности в виде умеренного зуда, жжения, отека. При этом терапевтический эффект от проводимой терапии не изменялся. Развитие анафилактического шока после введения фермента описано у нескольких больных. В 2–5% случаев на фоне проводимой терапии отмечалась непереносимость препарата, в связи с чем заместительная терапия была прекращена. В мире в настоящее время ферментозаместительную терапию получают более 5000 человек.

Плацентарный фермент альбигуцераза и рекомбинантный фермент имиглуцераза (препараты Цередаза и Церезим) одинаково эффективны для лечения изменений в паренхиматозных органах [56]. Оба препарата не эффективны в лечении неврологических проявлений при 2 и 3 типах болезни Гоше, так как не проникают через гематоэнцефалический барьер. Однако в последнее время в литературе встречаются отдаленные результаты лечения 3-го типа болезни Гоше. Опыт применения ферментной заместительной терапии 3-го нейронопатического типа болезни Гоше, проведенного у 21 больного с 3 типом описан G. Altarescu [56]. В этом исследовании дозы фермента подбирались индивидуально и составляли от 60 до 240 ед/кг веса каждые 2 недели в течение 2–8 лет. При применении данных доз фермента у всех больных отмечалось уменьшение размеров печени и селезенки, улучшилась структура костной ткани. Глазодвигательные нарушения стабилизировались у 19 больных, ухудшились у 1 больного, улучшение со стороны глазодвигательного нерва отмечалось у 1 больного. Когнитивные функции не изменялись или улучшились у 13 пациентов, у 8 больных – ухудшились, у 3 больных на основании данных магнитно-резонансной томографии головного мозга и электроэнцефалографического исследования наблюдалось прогрессирование миоклонической энцефалопатии.

В гепатологическом отделении НЦЗД РАМН наблюдается 58 детей с различными типами болезни Гоше. Из них 34 мальчика, 24 – девочки. Большинство (49 больных из 58) с 1 типом заболевания, со 2 типом – 3 больных и 6 больных – с 3 типом заболевания.

Энзимозаместительная терапия проводится 14 детям с 1 типом болезни Гоше в дозе от 15 до 30 ед/кг массы тела 1 раз в 14 дней. Было установлено, что заместительная терапия уже в первые 3 месяца улучшает состояние больных. При наблюдении за пациентами в течение 9 месяцев было выявлено, что применение Церезима за этот период времени приводит к повышению уровня гемоглобина на

30–40%, уменьшению размеров печени на 58%, уменьшению размеров селезенки на 19%, снижению тромбоцитопении на 25%. При исследовании маркерного фермента хитотриазидазы, уровень которого увеличен при этом заболевании в 100 и более раз, активность хитотриазидазы снижается на фоне лечения на 82%. Кроме того, на фоне терапии отмечено значительное улучшение показателей физического развития, снижение количества интеркуррентных заболеваний, характерных для течения болезней накопления. У детей, получавших заместительную терапию, отсутствовали «костные кризы».

Таким образом в России впервые появилась возможность оценить заместительную терапию на примере 14 больных. До этого были единичные пациенты, получающие патогенетическое лечение бессистемно, хотя в любом случае с положительным эффектом. Имеющийся опыт показал, что энзимозаместительная терапия в настоящее время является безальтернативным методом лечения.

Несмотря на то, что изучению болезни Гоше в настоящий момент посвящено много научных работ, остается ряд неясных вопросов патогенеза, особенностей течения болезни на фоне симптоматического и патогенетического лечения. Особенно большую актуальность имеет ранняя диагностика этого заболевания, так как раннее назначение ферментной заместительной терапии определяет благоприятный прогноз заболевания и качество жизни детей с болезнью Гоше.

Литература

- Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–54.
- Knudson A.G., Kaplan W.D. Genetics of the sphingolipidoses. In: Aronson SM, Volk BW, eds. *Cerebral Sphingolipidoses*. NY: Academic Press, 1962; 395–412.
- Matoth Y., Chazan S., Cnaan A., et al. Frequency of carriers of chronic (type 1) Gaucher disease in Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet* 1987; 27: 561–5.
- Kolodny E.H., Ullman M.D., Mankin H.J., et al. Phenotypic manifestations of Gaucher disease: clinical features in 48 biochemically verified type 1 patients and comments on type 2 patients. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95: 33–65.
- Zimran A., Gelbart T., Beutler E. Linkage of the Pvull polymorphism with the common Jewish mutation for Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 902–5.
- Erikson A. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. Presented at the First Workshop of European Working Group on Gaucher's Disease, Trieste, Italy, October 13–16, 1994.
- Guinn E.L., Choudary P.V., Martin B.M., et al. Isolation of cDNA clones for human beta-glucocerebrosidase using the lambda-gt11 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 123: 574–80.
- Grabowski G.A., Horowitz M. Gaucher's disease: molecular, genetic, and enzymological aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1997; (10): 635–56.
- Beutler E., Gelbart T., Kuhl W., et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood* 1992; 79: 1662–6.
- Eto Y., Ida H. Clinical and molecular characteristics of Japanese Gaucher disease. *Neurochem Res* 1999; 24: 207–11.
- Amaral O., Lacerda L., Santos R., et al. Type 1 Gaucher disease: Molecular, biochemical, and clinical characterization of patients from northern Portugal. *Biochem Med Metab Biol* 1993; 49: 97–107.
- Erikson A. Gaucher disease—Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 326: 1–42.

13. Торубарова Н.А., Басистова А.А., Кошель И.В. и др. Болезнь Гоше у детей: проблемы и перспективы. *Гематология и трансфузиология* 1997; 42(3): 32–7.
14. Brady R.O., Kanfer J.N., Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides, II: evidence of enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18: 221–5.
15. Barranger J.A., Ginns E.L. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. NY: McGraw-Hill. 1989; 1677–98.
16. Pastores G., Einhorn T.A. Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation and treatment. *Semin Hematol* 1995; 32(Suppl 1): 20–7.
17. Stowens D.W., Teitelbaum S.L., Kahn A.J., et al. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore)*, 1985; 64: 310–22.
18. James S.P., Strohmeyer F.W., Chang C., Barranger J.A. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology* 1981; 80: 126–31.
19. Barton N.W. Neurologic aspects of Gaucher's disease. *Gaucher's Clin Perspect* 1995; 3: 9–16.
20. Yosipovitch Z., Katz K. Bone crisis in Gaucher disease – An update. *Isr J Med Sci* 1990; 26: 593–5.
21. Cano Ruiz A., Martin Scapa A., Monescillo Francia A., Moreno Caparros A. Gaucher's disease type I: an infrequent cause of portal hypertension. *An Med Interna* 1998; 15(9): 483–4.
22. Ida H., Rennert O.M., Ito T., et al. Clinical and genetic studies of five fatal cases of Japanese Gaucher disease type 1. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 233–6.
23. Schneider E.L., Epstein C.J., Kaback M.J., et al. Severe pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: report of three cases and review of the literature. *Am J Med* 1977; 63: 475–80.
24. Amaral O., Lacerda L., Marcao A., et al. Homozygosity for two mild glucocerebrosidase mutations of probable Iberian origin. *Clin Genet* 1999; 56: 100–2.
25. Goldblatt, Beighton P. Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *Br J Dermatol* 1984; (11): 331–4.
26. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. *Руководство для врачей*. М.: Медицина, 2001; 179–83.
27. Cinradi N.G., Kyllerman M., Mansson J.L., et al. Late infantile Gaucher disease in a child with myoclonus and bulbar signs: Neuropathological and neurochemical findings. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 152–7.
28. Ericson A., Karlberg J., Skodman A.L., et al. Gaucher's disease type 3: Intellectual profile. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 87–9.
29. Erikson A. Gaucher disease–Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1986; 326: 1–42.
30. Zimran A., Sorge I., Gross E., et al. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet* 1989; 2: 349–52.
31. Erikson A. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. Presented at the First Workshop of European Working Group on Gaucher's Disease, Trieste, Italy, October 13–16, 1994.
32. Losman M.J. Beta-glucosidase activity as a diagnostic index of Gaucher's disease. *S Afr Med J* 1974; 48: 1150–2.
33. Esplin J.A. Diagnosis of Gaucher disease, *The Hematologic Impact of Gaucher Disease*. Pawling, NY, Caduceus Medical, 1993.
34. Hollak C.E.M., van Weely S., van Oers M.N.J., et al. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity: A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 1288–92.
35. Niederau C., Haussinger D. Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(34): 984–97.
36. Morimoto S., Yamamoto Y., O'Brien J.S., Kishimoto Y. Distribution of saposin proteins (sphingolipid activator proteins) in lysosomal storage and other disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87: 3493–7.
37. Choy F.Y.M. Gaucher disease: comparative study of acid phosphatase and glucocerebrosidase in normal and type 1 Gaucher tissues. *Am J Med Genet* 1985; 21: 519–28.
38. Glass R.B., Poznanski A.K., Young S., Urban M.A. Gaucher disease of the liver: CT appearance. *Pediatr Radiol* 1987; 17(5): 417–8.
39. Rosenthal D.I., Barton N.W., McKusick K.A., et al. Quantitative imaging of Gaucher disease. *Radiology* 1989; 185: 841–5.
40. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М.: Медицина, 1964; 502–5.
41. Esplin J.A. Diagnosis of Gaucher disease, *The Hematologic Impact of Gaucher Disease*. Pawling, NY, Caduceus Medical, 1993.
42. Дедов И.И., Чернова Т.О., Григорян О.Л., Игнатков В.Я. Костная денситометрия в диагностике и мониторинге остеопатий. *Остеопороз и остеопатии* 2000; (3): 16–9.
43. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз этиология, диагностика, лечение. Бинном. Невский диалект. Пер. с англ. 2000; 135–50.
44. Pastores G., Wallenstein S., Desnick R.J., Luckey M.M. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Min Res* 1996; 11: 1801–7.
45. Pastores G., Einhorn T.A. Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation and treatment. *Semin hematol* 1995; 32(Suppl 1): 20–7.
46. Barranger J.A., Ginns E.L. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher disease. In: C.R.Scriber, A.L.Beaudet, W.S.Sly, D.Valle, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. NY: McGraw-Hill, 1989; 1677–98.
47. Cinradi N.G., Kyllerman M., Mansson J.L., et al. Late infantile Gaucher disease in a child with myoclonus and bulbar signs: Neuropathological and neurochemical findings. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 152–7.
48. Barton N.W., Furbish, F.S., Murray G.J., Garfield M., Brady R.O. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Nat Acad Sci* 1990; 87: 1913–6.
49. Brady R.O. Enzyme replacement in the sphingolipidoses. In: J.A.Barranger, R.O.Brady, eds. *The Molecular Basis of Lysosomal Storage Disorders*. Orlando, Fla: Academic Press, 1984; 461–78.
50. Kolodny E.H., Ullman M.D., Mankin H.J., et al. Phenotypic manifestations of Gaucher disease: clinical features in 48 biochemically verified type 1 patients and comments on type 2 patients. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95: 33–65.
51. Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M., et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1464–70.
52. Figueroa M.L., Rosenbloom B.E., Kay A.C., et al. A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. *New Eng J Med* 1992; 327: 1632–6.
53. Hollak C.E.M., Aerts J.M.F.G., Van Weely S., et al. Enzyme supplementation therapy for type 1 Gaucher disease: efficacy of very low dose alglucerase in 12 patients. *Blood* 1993; 82: 33A.
54. Rosenthal D.I., Doppelt S.H., Mankin H.J., et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1995; 96: 629–37.
55. Zimran A., Sorge I., Gross E., et al. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet* 1989; 2: 349–52.
56. Altarescu G., Hill S., Wiggs E., et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatrics* 2001; 138(4): 539–47.